



Côme Lepage

Jean Faivre *

Dépistage et diagnostic précoce du cancer colorectal

Le dépistage du cancer colorectal est efficace pour en réduire la mortalité. Dans la population générale, un saignement occulte dans les selles doit être recherché tous les 2 ans chez les patients de 50 à 74 ans.

Toutes les conditions justifiant la mise en place d'une politique de dépistage sont remplies par le cancer colorectal. Il est l'un des cancers les plus fréquents avec le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer du poumon.¹ Il y a chaque année près de 37 500 nouveaux cas de cancer colorectal en France et 16 000 décès. Le cancer colorectal reste grave.² Malgré des progrès importants dans sa prise en charge, on ne guérit actuellement qu'un cancer sur deux.³ Diagnostiqué au début, il est habituellement guéri par l'exérèse chirurgicale. Ce cancer a la particularité d'être très souvent précédé par une tumeur bénigne, le polype adénomateux, qui met en moyenne plus de 10 ans pour se transformer en cancer. Le plus souvent, il ne donne pas de signes et reste non détecté. Parfois, il peut saigner. Le cancer colorectal peut être prévenu par la détection et l'exérèse des adénomes. Enfin, il existe une stratégie de dépistage reposant sur la recherche d'un saignement occulte dans les selles, qui a montré son efficacité pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.⁴⁻⁷

À court terme, une politique de dépistage et de prévention secondaire représente le moyen le plus sûr de faire évoluer le grave problème que pose le cancer colorectal. La méthode de dépistage qui peut être proposée à l'ensemble d'une population à risque moyen, en bonne santé, doit être simple, acceptable, sans danger, peu coûteuse et d'efficacité démontrée. Les tests de recherche d'un saignement non visible dans les selles remplissent ces caractéristiques. Si le test est positif, la cause du saignement est recherchée par coloscopie. Des groupes à risque élevé ont été identifiés, qui relèvent d'une stratégie de dépistage par coloscopie.

L'objectif de ce travail est de faire le point des connaissances concernant le dépistage du cancer colorectal (fig. 1), d'une part dans la population générale à risque moyen, d'autre part dans la population à risque élevé et très élevé et de décrire les conditions d'un diagnostic précoce.

Ce qui est nouveau

Inscription du dépistage du cancer colorectal dans le Code européen contre le cancer, et recommandations de mise en place chez les sujets de 50 à 74 ans par la Commission européenne.

Généralisation du dépistage par la recherche d'un saignement occulte dans les selles à l'échelon national.

* Registre bourguignon des cancers digestifs (Inserm U866), CHU de Dijon, faculté de médecine - université de Bourgogne, 21079 Dijon Cedex.
come.lepage@u-bourgogne.fr ; jean.faivre@u-bourgogne.fr

Dépistage dans la population générale à risque moyen

Résultats des études

Trois études contrôlées réalisées dans des populations bien définies indiquent qu'il est possible de diminuer de 15 à 20 % la mortalité par cancer colorectal en faisant un test de recherche d'un saignement occulte dans les selles chez les individus des deux sexes âgés de 50 à 74 ans.⁴⁻⁶ Chez les participants au dépistage, la diminution de mortalité se situe entre 33 et 39 %. Ce résultat est confirmé par une étude américaine faite chez des volontaires.⁷ Les données des études cas-témoins confortent aussi les résultats des études contrôlées : elles suggèrent une baisse de mortalité de 30 à 40 % si le taux de participation est de 100 %.⁸ Le test utilisé dans les trois essais contrôlés européens était un test au gâic, le test Hemoccult (fig. 2) réalisé sans réhydratation. Au total, des données convergentes indiquent qu'il est possible de diminuer de manière significative la mortalité par cancer colorectal.

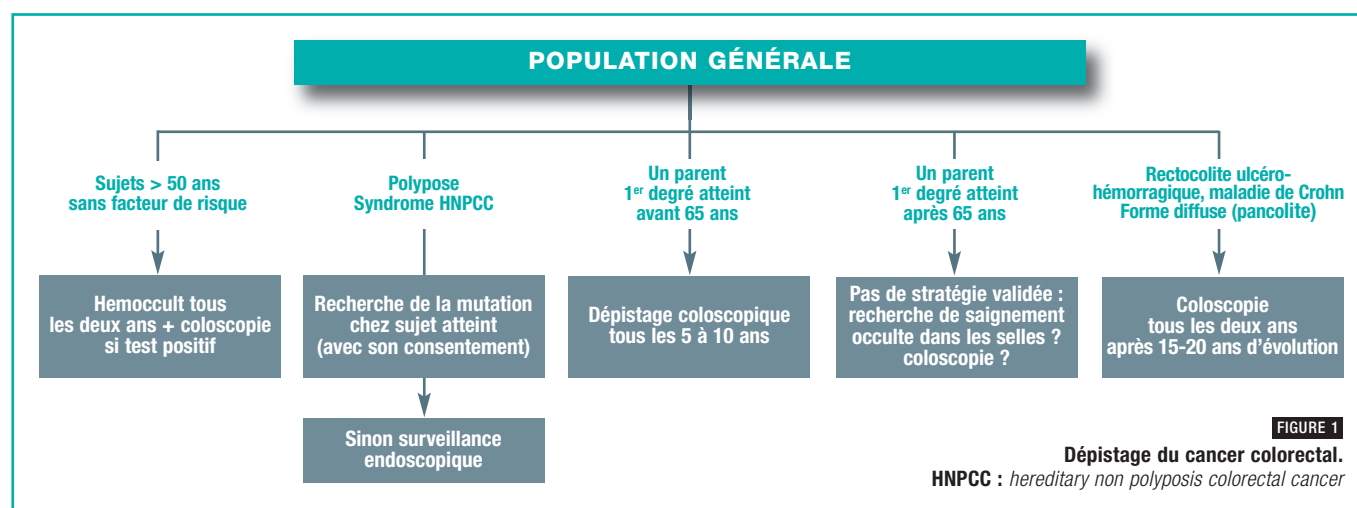
Pour obtenir cet effet, tout en limitant les effets délétères potentiels, il faut avoir recours à un dépistage organisé permettant un contrôle de qualité du programme. La lecture du test doit être centralisée dans des centres agréés et faite par des équipes entraînées et formées pour limiter le taux de positivité à 3 %. Le test Hemoccult est un test de sélection (non de diagnostic) qui s'adresse à des personnes en bonne santé, ne relevant pas d'autres stratégies de dépistage. En cas de positivité, il doit être complété par une coloscopie. Ce test est simple, son coût est faible (1,16 € les 3 plaquettes ; le coût d'une année de vie gagnée est acceptable par le système de santé [3 200 €]) ; il consiste à prélever, à l'aide de spatules fournies avec le test, deux petits fragments de matière fécale sur trois selles consécutives. Le test de dépistage a des limites liées à ses caractéristiques et au fait que les cancers et surtout les polypes saignent

de manière intermittente. Sa spécificité est excellente (98 %), sa valeur prédictive est élevée (40 % pour un cancer ou un adénome) mais sa sensibilité pour la détection des cancers n'est que de 50 à 60 %. Il permet de détecter suffisamment d'adénomes et de cancers au début de leur évolution (au stade où ils sont guérissables) pour faire diminuer la mortalité par cancer colorectal.

Conditions d'efficacité du dépistage

Le taux de participation de la population ainsi que les indicateurs de qualité du programme sont les points essentiels pour que le programme de dépistage soit efficace. Même s'il n'existe pas d'effet seuil, en pratique, une diminution significative de la mortalité de 15 à 20 % n'est obtenue que si au moins la moitié de la population concernée participe régulièrement au dépistage et si une coloscopie est faite en cas de test positif (suivie éventuellement d'un traitement adapté). L'implication active des médecins traitants et des médecins du travail est capitale pour avoir un taux de participation élevé.⁹ Les médecins distribuent gratuitement le test pendant les 6 premiers mois de la campagne. Mais tous les individus ne consultent pas régulièrement, or tous doivent avoir la possibilité de participer au programme de dépistage. L'un des moyens pour atteindre les personnes qui n'ont pas consulté leur médecin est d'envoyer le test par la poste après la phase de distribution médicale. Invitation médicale et invitation postale sont deux moyens complémentaires indispensables pour obtenir un taux de participation élevé.⁸

Les médecins doivent recevoir une formation spécifique sur ce dépistage. Pour pouvoir s'impliquer, ils doivent comprendre le problème que pose le dépistage qui ne correspond pas à la pratique médicale habituelle. Il s'agit d'une démarche collective, s'adressant à des sujets non demandeurs de soins, qui n'a de sens que si le corps médical et les autorités sanitaires se mobili-



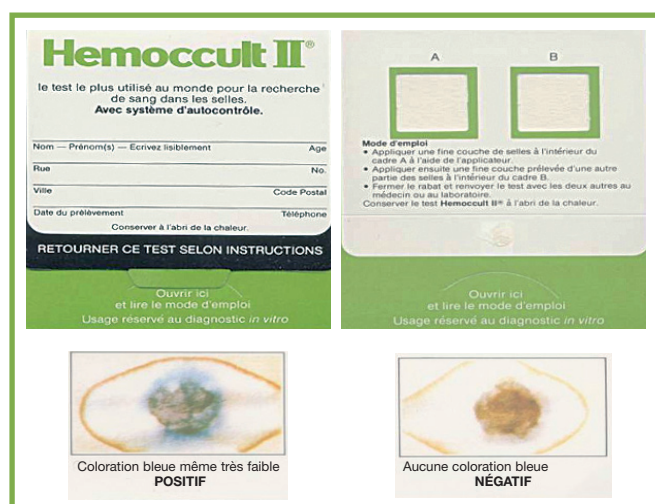


FIGURE 2 Test Hemoccult

sent pour faire participer massivement la population concernée. La méthode la plus efficace pour la formation des médecins est l'organisation de séances par petits groupes dans lesquels ils ont une participation active. Différents supports existent qui permettent d'introduire le sujet et de présenter le programme de dépistage (CD-Rom et documentation de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé [Inpes], documents de l'Institut national du cancer [INCa]). Ces présentations permettent de poser les questions à un expert du dépistage. En suivant cette stratégie, plus de 90 % des médecins remettent les tests de dépistage.⁸ D'autres modalités de formation doivent être envisagées pour permettre de contacter les médecins qui ne participent pas aux réunions de formation, notamment le déplacement aux cabinets de collaborateurs du centre de gestion. Les médecins apprennent également, lors de ces formations, à proposer à leurs patients une coloscopie première s'ils sont à risque élevé.

Il ne faut pas oublier que parmi la population incluse dans un programme de dépistage, seule une petite partie en tirera bénéfice. Certaines personnes ayant un test positif subissent des nuisances du fait des examens complémentaires, alors qu'elles n'ont ni polype ni cancer. Les complications graves de la coloscopie sont possibles. Elles sont heureusement rares, moins de 1 pour 1 000. Plus encore que pour la médecine curative, il faut s'assurer que le programme est bénéfique pour la population. Un programme de dépistage nécessite une organisation rigoureuse et un programme d'assurance qualité doit être mis en place : lecture centralisée du test, évaluation de la qualité des soins jusqu'au traitement dans le respect du cahier des charges national avec l'appui du groupe technique. Parmi les indicateurs de qualité, citons pour un test au gaïac, un taux de positivité inférieur à 3 %, une valeur prédictive positive voisine de 10 % pour les cancers, de 30 % pour les polypes.

La sensibilisation du public est indispensable. Un courrier personnel adressé au début de la campagne est d'une grande

importance ; c'est ce qui pousse le plus les individus à participer, après les explications du médecin traitant.⁹ Ce courrier d'annonce de la campagne comprend une lettre et un document de deux pages recto verso apportant des précisions sur le cancer colorectal et sa prévention ; il doit être complété par une campagne médiatique associant la télévision, les radios et les journaux locaux. Des affiches peuvent être également utilisées.

Mise en place du dépistage en France. Premiers résultats

En 2000, un avis consensuel sur le dépistage des cancers était présenté par le Comité consultatif des experts cancérologues de la Communauté européenne.¹⁰ Il recommandait la mise en route du dépistage du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles. Les arguments scientifiques ont conduit à l'introduction du dépistage du cancer colorectal dans le Code européen contre le cancer et à un avis de la Commission européenne elle-même, reprenant les conclusions des travaux des experts cancérologues émises en 2000.¹¹

La mise en place du dépistage du cancer colorectal a été un long processus en France. En 1998, la conférence de consensus sur le cancer du côlon, prenant en considération les résultats des études randomisées danoises et anglaises, recommandait la mise en place d'études pilotes, en attendant que l'étude bourguignonne confirme qu'en France il était possible avec cette stratégie de faire reculer la mortalité par cancer colorectal.¹² Les résultats de cette étude étaient transmis aux autorités sanitaires en 1999. L'absence de réaction des responsables de la santé aux recommandations du groupe des experts cancérologues et l'inscription du dépistage du cancer colorectal dans le Code européen ont conduit à une demande volontariste de la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE). Elle a financé une campagne de presse visant en premier lieu à sensibiliser les autorités sanitaires, puis a fait du dépistage du cancer colorectal une de ses priorités dans son livre blanc.¹³ C'est dans ce contexte que Bernard Kouchner, ministre de la Santé, annonçait en 2001 la mise en place de programmes pilotes. Mais il restait à vaincre des oppositions (en particulier de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés [CNAMTS]) et des obstacles techniques (comme la rémunération des médecins). C'est au début de 2003 que le ministre de la Santé, Jean François Mattei, a fait sauter les derniers verrous et que les programmes de dépistage ont débuté dans 21 départements sélectionnés. Philippe Douste-Blazy, au vu des premiers résultats, annonçait en avril 2005 la généralisation du dépistage à tout le territoire.

Plusieurs groupes techniques de suivi du dépistage du cancer colorectal se sont succédé dans le temps, d'abord pilotés par la Direction générale de la santé (DGS), puis par l'INCa. Ils ont rédigé un cahier des charges précisant les conditions d'organisation du dépistage ; ce cahier a été publié au *Journal officiel* et a servi de base à la constitution des dossiers de candidature au

dépistage. Pour être autorisée, la structure de gestion départementale du dépistage devait apporter la preuve de sa capacité à mettre en place le dépistage organisé. Parallèlement, des formations étaient organisées par la DGS et la SNFGE, puis par l'INCa, pour les départements retenus. Elle concernait le noyau dur de l'organisation : le responsable de la structure de gestion, trois médecins généralistes et deux gastroentérologues. Pendant la phase pilote, les structures de gestion ont été réunies pour faire régulièrement un état des lieux et trouver des solutions aux problèmes concrets. Fin 2007, 63 départements étaient autorisés et fin 2008 le dépistage couvre tout le territoire national. L'Institut de veille sanitaire (InVS) est chargé de son évaluation et l'INCa pilote son déploiement. Des résultats sont disponibles sur la participation dans 19 départements. Elle atteignait ou dépassait 50 % dans 7 départements. Elle se situait entre 37 et 44 % dans 5 départements, et entre 31 et 34 % dans 7 départements qui souvent n'avaient pas appliqué le cahier des charges dans son intégralité. En ce qui concerne les marqueurs de qualité du programme, les résultats obtenus sont encourageants. Les taux de positivité du test de dépistage se situent entre 2 et 3 %, la coloscopie découvre un cancer dans 10 % des cas (variations de 8 à 14 %) et un adénome dans 30 à 40 % des cas. Au total, les résultats indiquent que chaque fois que le dépistage est organisé de manière rigoureuse, il est possible de reproduire les résultats des études expérimentales.

Perspectives

À court terme, un progrès devrait venir du remplacement des tests au gaïac par les tests immunologiques, qui utilisent des

anticorps anti-hémoglobine humaine spécifiques. Ces tests sont quantitatifs et leur lecture automatisée devient non opérateur-dépendante. Les études font apparaître que le test immunologique est plus performant que le test au gaïac pour la détection des cancers et des adénomes.^{14, 15} Ce résultat est obtenu avec un taux de positivité du test immunologique supérieur au test au gaïac, c'est-à-dire au prix d'une spécificité plus basse. Des données sont encore manquantes pour définir les modalités pratiques du plan national : quel seuil de positivité choisir ? Quel nombre de prélèvements (une ou deux selles) ? Quel est le meilleur test sur le marché ? Quelle est la stabilité des tests à température ambiante ? Quelles sont les conséquences économiques du changement de test ?

En ce qui concerne la colo-tomodensitométrie, un communiqué commun de la Société française de radiologie, de la SNFGE et de l'INCa précise qu'elle n'a pas sa place dans le dépistage. À plus long terme, la recherche des altérations de l'ADN fécal, la protéomique dans le sang et dans les selles sont des voies de recherche prometteuses.

Dépistage dans la population à risque élevé et très élevé

Risque très élevé

Le groupe des sujets à risque très élevé par transmission héréditaire (70 à 90 % des sujets atteints de la mutation constitutionnelle développent la maladie) représente moins de 3 % des cancers colorectaux. Le niveau très élevé correspond à la polyposse adénomateuse familiale et au syndrome de cancer colique sans polyposse (*hereditary non polyposis colorectal cancer* [HNPCC]). On doit proposer à ces sujets une consultation de génétique oncologique. Il est maintenant possible de rechercher la mutation constitutionnelle délétère avec le consentement du sujet index. Si elle est identifiée, il est possible de connaître les apparentés atteints et non atteints. Les sujets atteints doivent entrer dans les programmes de détection et de surveillance. Les sujets non atteints sont surveillés comme la population générale. S'il existe des critères incomplets de syndrome HNPCC, il faut rechercher une instabilité microsatellite dans la tumeur. La présence du phénotype MSI+ fait rechercher une mutation constitutionnelle.

Risque élevé

Les sujets à risque élevé ont pour leur part un risque 2 à 5 fois plus important que la population à risque moyen. Ils représentent environ 20 % des cancers colorectaux. Ce groupe comprend les cas familiaux sporadiques (apparentés au 1^{er} degré de sujets atteints d'un cancer colorectal ne correspondant pas à une forme héréditaire),¹⁶ les sujets ayant un apparenté atteint d'un adénome de plus de 1 cm de diamètre,¹⁷ les sujets ayant des antécédents personnels d'adénome de plus de 1 cm de diamètre ou de cancer colorectal, de maladie inflammatoire de l'intestin (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn).

POUR LA PRATIQUE

SUJETS À RISQUE DE CANCER COLORECTAL

► Population à risque moyen

Sujets des deux sexes de plus de 50 ans.

► Population à risque élevé

- Risque multiplié par 2 :
 - antécédent personnel de cancer colorectal ;
 - antécédent personnel d'adénomes de plus de 1 cm de diamètre ;
 - apparenté au 1^{er} degré atteint entre 50 et 60 ans.
- Risque multiplié par 4 :
 - apparenté au 1^{er} degré atteint avant 50 ans ;
 - deux apparentés au 1^{er} degré atteints.
- Risque multiplié par 10 :
 - Rectocolite ulcéro-hémorragique ou maladie de Crohn, atteignant tout le côlon, après 15 à 20 ans d'évolution.

► Population à risque très élevé

- Polyposse adénomateuse familiale,
- Syndrome de cancer colique familial sans polype,
- Risque héréditaire : un sujet sur 2 atteint dans la famille.

Le dépistage endoscopique est recommandé chez les sujets ayant un apparenté atteint d'un cancer colorectal avant 60 ans ou deux apparentés atteints, chez les sujets souffrant de rectocolite ulcéro-hémorragique et de maladie de Crohn étendue (pancolite) évoluant depuis plus de 15 ans, et chez les sujets ayant des antécédents personnels d'adénome de plus de 1 cm de diamètre. Chez ces sujets, le risque de cancer colorectal varie au cours de l'existence entre 10 et 25 %. Dans les autres cas (notamment un apparenté atteint après 60 ans, antécédent familial d'adénome > 1 cm), il n'est pas possible de recommander une stratégie de dépistage dans l'état actuel des connaissances. Le choix doit être fait après information éclairée de la personne concernée (performances et risque des examens de dépistage). La figure 1 reprend l'ensemble de ces différents cas.

Diagnostic précoce

Le diagnostic précoce consiste à réaliser sans délai des examens à visée diagnostique devant des signes non spécifiques faisant suspecter un cancer colorectal :

- rectorragies associées ou non à un syndrome rectal ;
- trouble du transit intestinal d'apparition récente ou modification récente de troubles anciens du transit intestinal ;
- douleurs abdominales d'apparition récente ;
- méléna, anémie ferriprive, altération de l'état général.

Le diagnostic du cancer colorectal repose sur la coloscopie qui permet de visualiser la tumeur et de faire des biopsies. Mais ce cancer se développant souvent de manière asymptomatique, il est alors souvent déjà évolué lorsque les symptômes apparaissent. Il peut être découvert devant une métastase viscérale sans signe d'appel intestinal ou devant une complication (occlusion ou perforation). Les données des registres de cancer indiquent que la réalisation plus précoce d'examens complémentaires par les médecins ou une consultation sans délai des patients, parallèlement au développement de la coloscopie, a amélioré le stade de diagnostic. Entre 1976 et 1990, la proportion des cancers localisés à la paroi (stade 1 et 2 de la classification TNM [*Tumour, Nodes, Metastasis*]) a augmenté de 40 à 57 %.³ Depuis les années 1980, le stade de diagnostic ne s'améliore plus, témoignant des limites du diagnostic précoce chez les sujets symptomatiques. Cette situation explique qu'à court terme de nouveaux progrès passent par le dépistage. •

SUMMARY Screening and early diagnosis of colorectal cancer

Colorectal cancer, major health problem in industrialised countries, fulfils the conditions required for mass screening. Data from controlled studies indicate that it is possible to reduce colorectal cancer mortality at a population level using faecal occult blood testing. Population-based studies rely on biennial testing in subjects between 50 and 74 and total colonoscopy in case of positive test. The colorectal cancer mortality decrease in this case varies between 15 and 28% in the general population, 33 and 39% among participants to screening. In order to decrease significantly colorectal cancer mortality compliance has to be over 50%. On the basis of available data, the European Commission recommended to organise colorectal cancer screening in the EU. Epidemiological studies allow us to define subjects at high risk for colorectal cancer. Colonoscopy screening is recommended in first degree relatives of patients with colorectal cancer diagnosed before 60 or 65 or with two affected first-degree relatives, in subjects with an extended ulcerative colitis or Crohn disease or with a personal history of large bowel cancer or large adenoma.

RÉSUMÉ Dépistage et diagnostic précoce du cancer colorectal

Le cancer colorectal, important problème de santé publique dans les pays industrialisés, remplit les conditions justifiant un dépistage dans la population générale. Les résultats des études contrôlées indiquent qu'il est possible de réduire la mortalité par cancer colorectal en utilisant un test de recherche d'un saignement occulte dans les selles. Le dépistage repose sur la réalisation tous les deux ans de ce test chez les individus de 50 à 74 ans. Pour obtenir une réduction significative de mortalité, la participation doit être d'au moins 50 %. Dans ce cas, la diminution de mortalité par cancer colorectal dans l'ensemble de la population se situe entre 15 et 18 %, et dans la population participant au dépistage entre 33 et 39 %. Sur la base de ces données, la Commission européenne a recommandé la mise en place du dépistage dans les pays de l'Union européenne. Les études épidémiologiques ont permis d'identifier des sujets à haut risque de cancer colorectal. La coloscopie de dépistage est recommandée chez les apparentés au 1^{er} degré de sujets atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome de plus de 1 cm de diamètre diagnostiqués avant 60 ou 65 ans ou ayant au moins deux parents atteints, chez les sujets atteints d'une rectocolite ulcéro-hémorragique ou d'une maladie de Crohn étendue ou ayant un antécédent personnel de cancer ou d'adénome.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-75.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83.
3. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002;51:60-4.
4. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126:1674-80.
5. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
6. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348:1467-71.
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
8. Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C, Durand G. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds from 1988 to 1996. *J Med Screen* 1997;4:147-51.
9. Arveux P, Durand G, Milan C, et al. Views of a general population on mass screening for colorectal cancer: the Burgundy Study. *Prev Med* 1992;21:574-81.
10. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. *Eur J Cancer* 2000;36:1473-8.
11. Recommandations du Conseil relatives au dépistage des cancers. Commission des communautés européennes, décembre 2003. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:FR:PDF>
12. Conférence Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:51-5295.
13. Bretagne JF, Faivre J. La Société nationale française de gastro-entérologie recommande la mise en place d'un dépistage généralisé et organisé du cancer colorectal en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:492-3.
14. Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gaillard MC, Meny B, Faivre J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur J Cancer* 2008;44:2254-8.
15. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-4.
16. Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL, Manfredi S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes. *J Med Screen* 2000;7:136-40.
17. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007;133:1086-92.